Aus dem Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin

Leiter der Arbeitsgruppe: Prof. Dr. H. J. Merker

Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Bindegewebe von Schwangerschaftshyperplasien der menschlichen Gingiva

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnärztin Velten, Adelheid
aus Sondau / Elbe

1975

Aus dem Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin

Leiter der Arbeitsgruppe: Prof. Dr. H. J. Merker

Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Bindegewebe von Schwangerschaftshyperplasien der menschlichen Gingiva

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnärztin Velten, Adelheid
aus Sondau / Elbe

Referent: Prof. Dr. Hans-Joachim M e r k e r

Korreferent: Prof. Dr. Hans L e n z

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

UNIV. LEIDEN BIBL.

Promoviert am: 30. Mai 1975

Inhaltsverzeichnis

A Einleitung

1. Aufbau und Funktion der menschlichen Gingiva

a) Das Epithel
b) Die Epithel-Bindegewebs-Grenze
c) Das Bindegewebe

2. Pathologische Veränderungen der Gingiva

a) Übersicht
b) Verschiedene Gingivahyperplasien

3. Hyperplastische Gingivaveränderungen während der Schwangerschaft

a) Genese und Histologie
b) Die besondere Rolle der Mastzellen

4. Problemstellung

B Material und Methoden

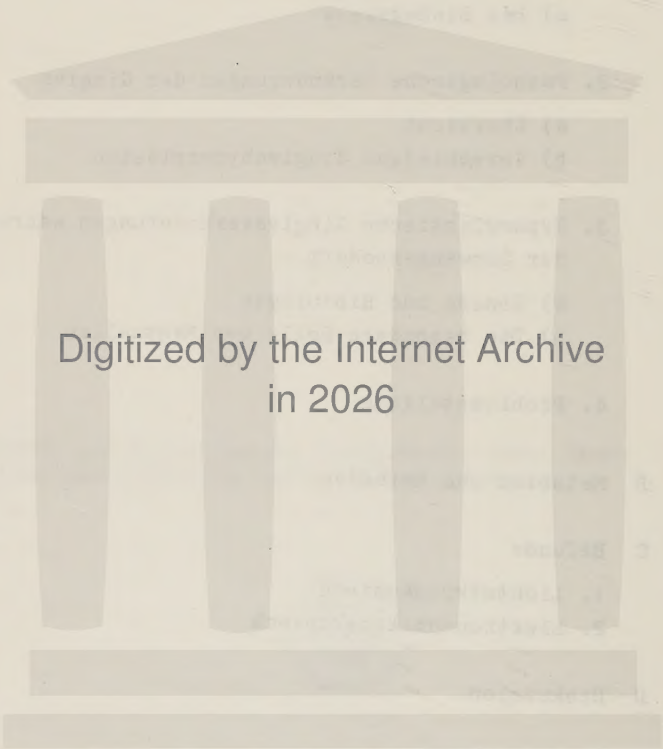
C Befunde

1. Lichtmikroskopisch
2. Elektronenmikroskopisch

D Diskussion

E Zusammenfassung

F Literatur


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547206_0046

Einleitung

Durch die Entwicklung der Elektronenmikroskopie ist es möglich geworden, die Erforschung der Feinstruktur gesunder und krankhaft veränderter Gewebe weit voranzutreiben. So lassen sich gerade bei dieser Technik Rückschlüsse von der Zellmorphologie auf die Pathogenese vieler Erkrankungen ziehen.

Zur Gegenüberstellung der eigenen elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Schwangerschaftshyperplasien, soll zunächst die gesunde und pathologisch veränderte Gingiva anhand von Literaturstudien beschrieben werden.

Aufbau und Funktion der menschlichen Gingiva

Die Gingiva ist ein wichtiger Bestandteil der funktionellen Einheit von Geweben, die man als Parodontium bezeichnet. Zu diesem Komplex gehören außerdem: das Zahnzement, die Wurzelhaut und der Alveolarfortsatz (Kötzschke 1970). Orban (1965) definiert die Gingiva als den Teil der oralen mastikatorischen Mucosa, der den Zähnen und den Alveolarfortsätzen der Kiefer angelagert ist.

Da die Gingiva während des Kauaktes Reibungskräften und Druck ausgesetzt ist, hat sich ihre feingewebliche Struktur dieser Beanspruchung angepaßt. So befindet sich unter dem Epithel ein derbfaseriges Bindegewebe, welches sich fest dem Periost des Processus alveolaris anheftet (Pernkopf 1958, Lange 1971). Im Gegensatz zur Alveolarmukosa enthält die befestigte Gingiva keine Drüsenanteile. Die dicke Lamina propria besteht aus dichtem, straffen Bindegewebe, welches sich überwiegend aus kollagenen Fasern zusammensetzt. (Orban 1965, Mutschelknauß 1968) Retikuläre Fasern findet man in der Nähe der Basalmembran, außerdem umspinnen sie die Gefäße (Kötzschke 1970; Horstmann 1954; Bucher 1962).

Das Epithel

Der subepitheliale Raum der Gingiva wird gegen die Mundhöhle durch mehrschichtiges Plattenepithel abgeriegelt (Feneis 1952). Das orale Epithel ist gewöhnlich keratinisiert oder parakeratinisiert und greift mit unregelmäßigen Zapfen in das darunterliegende Bindegewebe (Flores de Jacoby 1973). Die vergrößerte Kontaktoberfläche zwischen Epithel und Bindegewebe ermöglicht eine erhöhte Nährstoffzufuhr (Bollinger 1973). Elektronenmikroskopische Untersuchungen gaben Aufschluß über den Feinaufbau der vier Epithelzellschichten und die besondere Verzahnung im Stratum spinosum durch Desmosomen (Fasske/Themann 1959; Haim 1964; Matoltsy 1962; Fasske und Morgenroth 1964; Stern 1965; Schroeder 1966; Schroeder 1969; Listgarten 1972).

Die Epithel-Bindegewebs-Grenze

Diese Grenze zwischen zwei Geweben unterschiedlicher Genese hat sowohl unter normalen als auch unter pathologischen Voraussetzungen eine große Bedeutung. Anhand von dreidimensionalen Grenzflächendarstellungen beschreibt Bollinger (1973) die Epitheluntersite als flache Schicht, die durch zahlreiche viereckige Löcher eine bienenwabige Struktur zeigt.

In der lichtmikroskopischen Literatur verwendete man unterschiedliche Termini für diese Grenzfläche. Zum Beispiel "Membrana propria", "durchsichtiges Häutchen", "Membrana limitans od. terminans" oder "Gitterfaserplatte" (Fasske/Themann 1959).

Allgemein durchgesetzt hat sich der Begriff "Basalmembran" und soll auch hier verwendet werden. Bereits starke lichtmikroskopische Vergrößerungen weisen auf eine enge Verknüpfung der basalen Epithelzellen mit dem Praekollagen der argyrophilen Fasern hin.

In elektronenmikroskopischen Befunden wird die Basalmembran als doppelkonturierte Grenzlinie beschrieben (Haim 1964).Sie besteht eigentlich aus drei Schichten: Die erste liegt dem Zytoplasma der Epithelzelle an, bzw. sie wird durch das Plasmalemm der epithelialen Basalzelle selbst gebildet (Haim 1964). Die zweite, von Haim als subepithelialer Grenzstreifen bezeichnet, stellt sich heller dar (Lamina rara).Die dritte Schicht ist die dunkle, sogenannte "Trägermembran". Unter ihr versteht man elektronenoptisch die Basalmembran im eigentlichen Sinne (Lamina densa).Ihre deutliche Darstellbarkeit ist wahrscheinlich auf die hier einstrahlenden Kollagenfibrillen zurückzuführen.

Eine zusätzliche Verankerung des Epithels am Bindegewebe außer der papillären Verzapfung, wird durch die Wurzelfüßchen der Basalzellen gewährleistet, die mit den Bindegewebsfasern verbunden sind.

Das Bindegewebe (BG)

Alle Binde- und Stützgewebe des menschlichen Organismus setzen sich aus den Bindegewebszellen sowie der Interzellularsubstanz (= JCS) zusammen. Letztere besteht aus zwei Substanzklassen: dem Kollagen und den Proteoglykanen. Das Kollagen stellt ein Skleroprotein dar, dessen fadenförmige Einheiten zu größeren Strukturen (Filamenten und Fibrillen) aggregieren. Die Fibrillen zeichnen sich wegen der hohen Ordnung des Aggregationsmusters durch eine periodische Querstreifung aus, die durch Anlagerung von elektronendichten Schwermetallsalzen an reaktive Gruppen der beteiligten Aminosäuren noch hervorgehoben werden können (Merker 1961; Boedtker, Doty 1955).Solche Fibrillen verlaufen meistens, zu Bündeln zusammengefaßt, parallel zueinander als lichtmikroskopisch sichtbare Faser. Hier lassen sich retikuläre und kollagene Fasern unterscheiden (v. Mayersbach 1973).

Die Proteoglykane stellen Komplexe aus Mucopolysacchariden und Proteinen dar. Die Gingiva gewinnt ihre derbe Konsistenz einerseits durch den Reichtum an kollagenen Fasern und deren Anordnung, andererseits durch die reichlich vorkommenden elastischen Fasern, die Geflechte in den subepithelialen Bindegewebspapillen bilden. Spärliche Zwischenräume werden durch lockeres BG ausgefüllt (Mathis 1948).

Entgegen früherer Ansichten ergaben Untersuchungen von Schwarz (1953) und Haim (1956), daß die Querstreifung der Fasern nicht kollagenspezifisch, sondern allen BG-Fibrillen eigen sei. Schwarz (1958) und Schwarz und Merker (1959) halten die Fibrillendicke und den Versilberungsmodus als Unterscheidungsmerkmal zwischen kollagenen und retikulären Fasern für ausschlaggebend. Demnach heißen alle mit Silber darstellbaren Fasergruppen argyrophile Fasern. Zu ihnen gehören die Retikulumfasern, die Gitterfasern, welche Netze um Organe und Basalmembran bilden, sowie das Praekollagen.

Unter Praekollagen wird die embryonale Bindegewebsfaser verstanden. Sie kann umwandelbar sein in Kollagen oder aber immer auf einem embryonalen, praekollagenen Status verharren, wie z.B. in der Cornea (Schwarz 1958; Merker 1961).

Der genaue Vorgang der Faserbildung ist bis heute noch nicht ganz geklärt. Man weiß, daß die ortsständigen ergastoplasmareichen Bindegewebszellen die Kollagenvorstufe "Tropokollagen" mittels der üblichen Proteinsynthese produzieren (Merker 1961). Dabei wird der Eiweiß-Anteil an den Ribosomen des rauhen endoplasmatischen Retikulums gebildet und, wahrscheinlich unter Umgehung des Golgi-Apparates, nach außen geschleust (Gould 1968).

Die Mucopolysaccharide werden an nicht strukturgebundenen Enzymen des Hyaloplasmas synthetisiert und via Golgi-Apparat nach außen abgegeben. Hier erfolgen dann die Aggregations-

vorgänge zu Fibrillen sowie der Aufbau und die räumliche Anordnung der Fasern (Ebert, Prockop 1967; Fernandez-Madrid 1967; Kühn 1960; Merker 1971; Yardley et al. 1961; Chapman 1962).

Pathologische Veränderungen der Gingiva

Wegen ihrer guten Sichtbarkeit kann die Mundschleimhaut oft als Indikator für das Vorhandensein innerer Erkrankungen wirken. Andererseits gibt es klinisch unauffällige endogene Faktoren, die eine permanente Parodontopathie hervorrufen können (Schröder, Triadan 1963; Orban 1965). Diese werden allerdings meistens von exogenen Faktoren überlagert und sind daher schwer nachweisbar (Herfort 1973).

Seit Begründung der Parodontologie haben sich viele Autoren um eine einheitliche Nomenklatur der verschiedenen klinischen Formen von Parodontopathien bemüht.

Hier soll diejenige von der ARPA Internationale gelten. Sie unterscheidet zwischen: Parodontopathia inflammata
Parodontopathia dystrophica
Parodontopathia mixta und
Parodontopathia neoplastica.

Der Begriff Parodontopathia neoplastica ist umstritten, da man unter Neoplasie eigentlich autonomes, unkontrolliertes Wachstum versteht, was für die hyperplastischen Parodontopathien nicht zutrifft (Triadan 1968).

Unter Hyperplasie versteht man eine reaktive, gesteuerte Überschußbildung von BG-Fasern und zellulären Elementen, die keinem funktionellen Zweck dient (Strassburg 1972, Orban 1965). Die Hyperplasie ist zu trennen von der Hypertrophie, welche eine Volumenzunahme infolge der Vergrößerung seiner zellulären Elemente ist.

An der Gingiva gibt es keine echte Hypertrophie.

Verschiedene Gingivahyperplasien

Das typische klinische Bild der Gingivahyperplasie kann durch sehr unterschiedliche Grundleiden hervorgerufen werden. Topografisch und klinisch ergeben sich fast immer die gleichen Bilder : (Triadan 1960; Schlegel, Triadan 1959; Rheinwald 1946) Es handelt sich primär um nicht entzündliche fibröse Wülste, die eindeutig den labialen Anteil der Frontzähne bevorzugen. Seltener sind auch die Seitenzahnbereiche mit einbezogen. In Extremfällen kommt es zu grotesken Wucherungen, die die Zahnkronen überlappen und die Zähne verdrängen (Triadan 1968, Mutschelknauß 1968).

Es kann bei folgenden Grundleiden zu Gingivahyperplasien kommen:

1. hormonelle Störungen (Schwangerschaft, Pubertät)
2. Epilepsie mit und ohne Hydantoin
3. angeborener Schwachsinn
4. tuberöse Hirnsklerose
5. idiopathisch

Auch histologisch sind die einzelnen Arten kaum voneinander zu unterscheiden.

> Die Bindegewebsfasern sind vermehrt und von grober Struktur, evt. hyalinisiert, verschiedene Reifegrade, Rundzellinfiltrate, besonders perivaskulär oder zwischen Faserbündeln, ödematöse Durchtränkung. (Mutschelknauß 1966)

Die zelluläre Infiltration hängt vom Grad der Entzündung ab.

Siegmund (1951) und Ishikawa/Glickman (1961) versuchten den Entstehungsablauf der Hyperplasie in drei histologische Sta-

dien einzuteilen, diese ließen sich jedoch nicht mit dem klinisch zeitlichen Ablauf in Einklang bringen, da sich alle Stadien auch gleichzeitig in einem Präparat finden lassen. Alle Übergänge sind möglich und der Charakter ändert sich je nach dem Entzündungsgrad (Mutschelknauß 1968, Dumnet 1954, Bruszt 1956, Triadan 1968, Kötzschke 1970).

Meistens ohne erkennbare Ursachen für die schwankende Intensität kommen alle Größenordnungen der Hyperplasie vor mit welchselnder oder ganz fehlender Entzündungstendenz.

Hyperplastische Gingivaveränderungen während der Schwangerschaft

Zusammenhänge zwischen Parodontium und Geschlechtshormonen sind schon sehr lange bekannt. So werden bei Eintritt der Pubertät häufig Gingivitiden und Hyperplasien beobachtet. Auch bei einem gewissen Prozentsatz aller Schwangeren kommt es zu Hyperplasien. Über die Häufigkeit dieses Nebenbefundes schwanken die Angaben zwischen 26 und 60 % (Haim 1968).

Die gingivalen Veränderungen beginnen meistens im 3.Schwangerschaftsmonat und gehen post partum gewöhnlich spontan zurück. Die Gingivahyperplasien können lokalisiert (Schwangerschaftsepulis oder -tumor) oder generalisiert auftreten. Oft erscheinen sie auch als "Granuloma teleangiectaticum". Dieses Krankheitsbild wird beschrieben als eine himbeerfarbene und gekörnte Wucherung mit Desquamations- und Blutungsneigung. Es sind allerdings alle Übergänge möglich. Eine entzündliche Komponente soll erst sekundär, meist durch schlechte Mundpflege entstehen. (Rebel 1954; Fröhlich 1966; Haim 1968).

Als Ursache werden Störungen im hormonellen Gleichgewicht - besonders der Oestrogene - angesehen. Denn bekanntlich neigt der ganze Organismus der Schwangeren zu Ödembildungen und hyperplastischen Zuständen (Schürmann 1958; Herforth 1973). Jensen (1963) beschreibt zwei Möglichkeiten der Östrogenwirkung:

1) Das Hormon wirkt stimulierend auf biochemische oder physikalische Vorgänge - daraus resultiert eine Stoffwechselbeschleunigung, die eine Gewebsproliferation auslöst.
2) Die Wirkung von wachstumshemmenden Faktoren wird aufgehoben.

Dabei soll es drei Wege der zellulären Beeinflussung geben:

1. Einfluß auf die Enzymaktivität
2. Veränderung der Membranpermeabilität
3. Eingriff in die Kontrolle der genetischen Information.

Die Östrogene sollen den Stoffaustausch fördern, entweder durch Erhöhung der Membranpermeabilität von Zellen oder der Blutkapillaren (Jensen 1963).

Im ersten Drittel der Schwangerschaft steht eine Mehrproduktion von Follikelhormonen und Progesteron im Vordergrund, dann kommen das Chorionhormon und eine Überproduktion der Parathyreoiden hinzu. Follikel- und Chorionhormon sollen die Gefäße erweitern und eine Diapedese erleichtern. Auch der veränderte Salz-Wasserhaushalt spielt eine Rolle. Das Follikelhormon soll über die Kollagenase die Kittsubstanzen beeinflussen (Rebel 1954).

Neueren Datums sind die Untersuchungen Haim's (1968) zu diesem Thema, er stellte erstmalig elektronenmikroskopische Untersuchungen auf diesem Gebiet an. Er berücksichtigte, generalisierte und lokalisierte Formen der Hyperplasie und stellte fest, daß zwischen beiden nur ein quantitativer aber

kein qualitativer Unterschied bestehe. Er beschreibt im wesentlichen die Kapillar- und Epithelmorphologie und geht auf die eigentliche bindegewebige Interzellularsubstanz nur kurz ein.

Seine elektronenoptischen Ergebnisse seien hier kurz wiedergegeben:

Die epithelnahen Kapillaren werden von einem porösen gefensterten Endothel umschlossen, während die epithelfernen Gefäße eine geschlossene Endothelwand aufweisen. Das perivaskuläre BG ist in allen Bereichen verändert. Die Basalmembran ist multilamellär und weist auf die veränderten Permeabilitätsverhältnisse hin. Im BG finden sich größere Fibrinansammlungen mit zahlreichen Leukozyten und Mastzellen. Im Epithel herrscht ein starkes interzelluläres Ödem, welches einen Verlust der interzellulären Haftkontakte (Desmolyse) zur Folge hat. Somit besteht in den oberflächlichen Schichten kein Zellverband mehr. Intrazellulär gehen Mitochondirien, Endoplasmatisches Retikulum und Ribosomen verloren.

Haim schlußfolgert aus diesen Ergebnissen, daß die Pathogenese der Gingivaveränderungen nicht ausschließlich auf den gesteigerten Östrogeneinfluß zurückzuführen sei, da z.B. nicht alle Kapillarendothelien verändert seien. Vielleicht ließen sich Zusammenhänge zwischen der durch zahlreiche Mastzellen verursachten Histaminausschüttung und den Befunden an der Basalmembran sehen.

Die besondere Rolle der Mastzellen (MC) bei pathologischen Veränderungen der Gingiva

Die Rolle der Mastzellen bei entzündlichen und hyperplastischen Veränderungen der Gingiva nimmt ein breites Feld

in der Fachliteratur ein (Dienstein 1967; Angelopoulos 1972/1973; Riley 1954; Niebauer 1960) .

Bremy (1950) bezeichnete sie "als chronische Entzündungszellen mit besonderer Funktion". Das Charakteristische an ihnen sind die zytoplasmatischen Granula, welche mit basischem Anilin dargestellt werden können (Björn/Zachrisson 1969; Ehrlich 1879) .

Man nimmt an, daß ein milder Reiz eine Vermehrung der Mastzellen auslöst, welche z.B. eine Infektion abwehren soll. In Ausübung ihrer Abwehrfunktion degranulieren sie, d.h. scheiden ihre wirksamen Substanzen aus und tragen somit zur allgemeinen Entzündungsreaktion bei. (Angelopoulos 1973; Dummet/Bolden/Ashhurst 1961; Dummet 1963) Durch die auffallende Vermehrung der MC bei Gingivahyperplasien schließen Gardner (1962) u. a. Autoren auf eine allergische Reaktion. Auch für das Entstehen von Ödemen, Veränderungen der JCS sowie der Kapillarpermeabilität wurden die Mastzellen mit verantwortlich gemacht. (Asboe-Hansen 1954; Niebauer 1960; Remy 1962; Dewar 1955) Bezüglich ihrer Verteilung fällt auf, daß sie sich immer entgegengesetzt zu den typischen Entzündungszellen verhalten. D.h. sie fehlen grundsätzlich in Lymphozytenanhäufungen, während sie meist gemeinsam mit Plasmazellen anzutreffen sind. (Dummet 1963)

Problemstellung

Aus dieser Übersicht geht hervor, daß unabhängig von sekundären Ereignissen (wie: Oedem, Fibrineinlagerungen und Zellinfiltrationen) als Hauptursache der Gingivahyperplasie eine Vermehrung des bindegewebigen Anteils der Gingiva vermutet werden kann. Dieser Vorgang ist aber lichtmikroskopisch nicht sicher zu erfassen und darzustellen. Nur das Endstadium - die Menge der Fasern und der Zellen - sind beurteilbar. Durch

die oben erwähnten elektronenmikroskopischen Untersuchungen ist es aber möglich geworden, den funktionellen Status der Zellen selbst, morphologisch zu beurteilen (Bublitz 1973; Nimni 1970 Rojkind 1973; Rojkind/Zeichner 1973).Es gelingt also, durch Nachweis der an der Synthese beteiligten Zellorganen (rauhes ER und Golgi-Apparat) und der sezernierten Vorstufen des Kollagens und der Proteoglykane im JCS ein Bild des Funktionszustandes zu entwickeln. Die elektronenmikroskopische Methode müßte es also ermöglichen, die bisher nur vermutete Stimulierung der Synthese der JCS als Ursache der Gingivahyperplasie zu beweisen.

Diese Aufgabe ist bei der Schwangerschaftshyperplasie um so reizvoller, als hier eine direkte Wirkung der Hormone auf die BG-Zellen vermutet werden muß und dadurch gleichzeitig ein Beitrag zur Morphologie der Hormonwirkung geleistet werden kann. Vielfältige Untersuchungen über die Östrogenwirkung auf Epithel und BG von hormonabhängigen Organen (z.B. Vagina und Uterus) liegen bereits vor, welche generell eine Verdickung, besonders des BG, in diesen Regionen beschreiben (Merker 1963; Cullen und Harness 1960; Faintsat 1962; Hübner 1955; Montfort and Perez-Tamayo 1961; Müller 1951).Entsprechende Untersuchungen der Gingiva mit dieser Technik liegen unseres Wissens nur von Haim (1968) vor, der aber die hier interessierenden Probleme nur kurz streift.

In der folgenden Arbeit soll deshalb anhand des uns von Haim zur Verfügung gestellten Materials die Feinstruktur und das Verhalten des BG und seiner Zellen elektronenmikroskopisch untersucht werden, um zu diesem Problem Stellung nehmen zu können.

Material und Methoden

Unser Material wurde drei Patienten entnommen, die während der Schwangerschaft Gingivahyperplasien aufwiesen. Wir sind Prof. Haim (jetzt Universität Gießen, früher Zahnklinik der FU Berlin) außerordentlich dankbar, daß er uns dieses Material zur erneuten Untersuchung überlassen hat. Die Fälle entsprechen dem von ihm bereits ausgewerteten Material (s. Haim, 1968). Damals wurde aber das Problem der Aktivität der Bindegewebszellen weitgehend vernachlässigt und vorwiegend das Epithel, die Blutgefäße und die Basalmembranen berücksichtigt.

Die Fixierung der Präparate erfolgte sofort nach ihrer Entnahme, die verwendete Lösung bestand aus Glutaraldehyd (3 %ig) in Cacodylat-Puffer (ph 7). Nach mehrstündiger Fixation und mehrmaligem Waschen in der Pufferlösung schloß sich eine 2stündige Nachfixierung in 1 %iger OsO_4-Lösung an, die Entwässerung erfolgte in der Acetonreihe, die Einbettung in Mikropal, einem Vestopal der Firma FERAG, Berlin.

Die Schnitte wurden an Reichert-Mikrotomen und LKB-Ultrotomen hergestellt und mit Uranyl-Acetat und Blei-Citrat kontrasiert.

Aufnahmen : Siemens-Elmiskop 1o1
Zeiss-Elektronenmikroskop 1o
Bei einer Primärvergrößerung von 1.ooo - 35.ooo

Zur Orientierung am Schnitt und zur lichtmikroskopischen Vergleichskontrolle wurden etwa 1 µ dicke Schnitte von dem in Mikropal für die elektronenmikroskopische Untersuchung eingebetteten Gewebe hergestellt und mit 1 %iger alkalischer G i e m s a - Lösung gefärbt.

B e f u n d e

1. lichtmikroskopische Befunde (Abb. 1 - 3)

Bei der in der Elektronenmikroskopie verwendeten sogenannten Dickschnitttechnik lassen sich wegen der während der Präparation voreinwirkenden Substanzen (z.B. OsO_4) nur schwer lichtmikroskopische Differenzierungen durchführen. Trotz Anwendung der Giemsa-Technik, die sonst vielfältige Farbeffekte hervorbringt, erscheint das Gewebe nur blau, allerdings in unterschiedlicher Intensität in Abhängigkeit von der gefärbten Struktur. Trotzdem ist diese Technik aber gerade für bindegewebige und wasserreiche Zellverbände besonders geeignet, da durch die schonende Präparation eine Schrumpfung und die damit verbundene mechanische Beeinflussung des Gewebes nicht eintritt. Außerdem ist vor der elektronenmikroskopischen Untersuchung eine lichtmikroskopische Kontrolle notwendig, um eine Orientierung im Schnitt zu haben und die günstigste Stelle heraussuchen zu können.

Das Epithel zeigt einen außerordentlichen polymorphen Charakter in lichtmikroskopischer Sicht. Charakteristisch für das Epithel im Bereich der Gingivahyperplasie während der Schwangerschaft in den untersuchten Präparaten von 3 Fällen war einmal die Vielschichtigkeit mit der ausgeprägten Verhornung und dann die starke Verzapfung mit dem subepithelialen Bindegewebe. Nur an sehr wenigen Stellen ist das Epithel dünn und die oberflächlichen Schichten fehlen. Hier scheint es - möglicherweise durch mechanische Einwirkungen - zu einer verstärkten Abschilferung des Oberflächenepithels gekommen zu sein.

Das Bindegewebe zeigt bei allen drei Fällen und auch innerhalb eines Präparates das typische Vorkommen von isolierten Zellen in einer mächtig entwickelten Interzellularsubstanz. Allerdings ist das Mengenverhältnis der beiden Bestandteile des Bindegewebes (Zellen und Interzellularsubstanz (ICS)) bei den 3 Fällen unterschiedlich. Während bei Fall 1 die ICS zugunsten des zellulären Anteiles überwiegt, finden sich bei

Fall 2 relativ viele Zellen, die häufig auch noch größer und plumper sind. Das Präparat 3 steht etwas in der Mitte zwischen diesen beiden Extremen. Das Verhältnis zwischen Zellen und ICS kann auch innerhalb eines Präparates in gewissen Grenzen variieren. Darüberhinaus lassen sich deutliche Unterschiede in der Struktur des interzellulären Raumes (ICR) darstellen. Hier imponieren einmal mächtige, mehr oder weniger miteinander verflochtene Faserbündel im ICS des Falles 1. Im ICR des Falles 2 lassen sich nur wenige, kleine Faserbündel nachweisen, die ohne besondere Verflechtungen zu verlaufen scheinen. Mit der verwendeten lichtmikroskopischen Technik erscheint hier der ICR weitgehend leer. Der Fall 3 steht mit deutlichen, aber weniger zahlreichen und dicken Fasern in der Mitte. Offenbar besteht also eine Beziehung zwischen Zellzahl und Ausdehnung bzw. Füllung des ICR.

Die Blutgefäße sind gut darstellbar und erreichen auch ihre typische Position im subepithelialen Bereich. Allerdings ist ihre Zahl stellenweise verringert und die Anordnung ist auch unregelmäßiger geworden. - Die übrigen Bestandteile des Bindegewebes, z.B. Mastzellen, Histiocyten, Plasmazellen, Nerven, etc. lassen sich mit der hier verwendeten Technik nur ungenügend darstellen, da eine färberische Differenzierung nicht gelingt (s.o.). Sie spielen aber für die angeschnittene Fragestellung - Synthese, Sekretion und Verhalten der ICS - nur eine untergeordnete Rolle. Außerdem lassen sie sich im Elektronenmikroskop viel besser darstellen. Das gilt besonders auch für die ICS, die in diesen lichtmikroskopischen Bildern von Vestopal - eingebetteten und Giemsa-gefärbten Material doch nur sehr wenige Aussagen erlaubt.

2. Elektronenmikroskopische Befunde

Vorausschickend soll bemerkt werden, daß im folgenden nur die elektronenmikroskopischen Befunde Erwähnung finden, die

für die Problematik dieser Arbeit von Bedeutung sind:

Die ortsständigen, fixen Bindegewebszellen (Fibrocyten oder Fibroblasten), die Interzellularsubstanz und kurz angedeutet die Mastzellen.

Fall 1 (Abb. 4, 5, 9, 12)

Im lichtmikroskopischen Bild hatten in diesem Material die mächtigen Faserbündel imponiert. Dieses Bild kann auch im elektronenmikroskopischen Vergrößerungsbereich bestätigt werden. Zahlreiche kollagenen Fibrillen lassen sich bereits subepithelial unter der Basalmembran nachweisen. Allerdings verlaufen hier im Gegensatz zu den weiter darunter liegenden Arealen die Fibrillen einzeln oder nur in kleinen Bündeln. Die Epithelbindegewebsgrenze mit einer kontinuierlichen und genügend dichten Basalmembran, ist in allen Gebieten unauffällig. Die unregelmäßigere Epithel-Bindegewebsverzahnung bei diesen Fällen läßt sich besser im Lichtmikroskop dokumentieren. In den Regionen des ICS, die etwas weiter vom Epithel entfernt sind, finden sich die Fibrillen zu Bündeln gepackt, die bis zu 500 Einzelfibrillen enthalten können. Die Fibrillen selbst sind etwa 250 - 350 Å dick. Daneben kommen aber in allen Präparaten noch feine Filamente mit einem Durchmesser von 80 - 120 Å vor. Sie verlaufen entweder gebündelt (bis zu 100 Filamenten) oder aber isoliert und völlig regellos. Der regellose Verlauf findet sich besonders unterhalb der Basalmembranen von Epithel und Gefäßen. Bei höheren Vergrößerungen stellt sich im Bereich der Fibrillenbündel, der subepithelial isoliert verlaufenden Fibrillen bzw. Filamenten und vereinzelt auch isoliert frei im ICR ein mäßig elektronendichtes Material dar, das aus sehr unregelmäßig verlaufenden, stark untereinander verschlungenen und vernetzten höchstens 50 Å dicken Filamenten besteht. Der restliche, nicht von den beschriebenen Strukturen besetzte ICR, bleibt bei dieser Technik weitgehend optisch leer.

Die lokalen Bindegewebszellen haben vorwiegend eine plump-ovale Gestalt, jedoch kommen auch polygonale, einseitig ausgezogene und retikuläre Formen vor. Sie sind vorwiegend charakterisiert durch ein mächtig entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum. Diese endoplasmatischen Membransysteme mit Ribosomenbesatz sind vorwiegend mittellang und füllen das Cytoplasma fast vollständig aus. Vereinzelt kommen Zellen vor, die vorwiegend kurze endoplasmatische Hohlräume enthalten und dann häufig gebläht erscheinen. Als Inhalt ist ein feingranulares, feinfilimentares nur schwach elektronendichtes und deshalb nur schwer zu identifizierendes Material nachzuweisen.

In seltenen Fällen konnte eine Öffnung der endoplasmatischen Hohlräume nach außen gesehen werden. Häufig sind solche Öffnungen in fragmentierten Zellen zu sehen, die weiter unten noch näher beschrieben werden. Diese Pseudo-Öffnungen besagen aber nichts über den Sekretionsmodus der Fibroblasten. Erst wenn die cytoplasmatischen Membranen des rauhen endoplasmatischen Retikulums kontinuierlich mit den Zellmembranen konfluieren, ist die Postulierung einer realen Öffnung erlaubt. Es gibt aber auch Zellen mit langgestreckten Hohlräumen des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Wenn diese Membransysteme dann noch eine angedeutet zirkuläre Anordnung in den Kern zeigen, können sie mit Plasmazellen verwechselt werden. In mindestens einem Merkmal unterscheiden sich aber beide Zelltypen: Die Fibroblasten mit mächtig entwickeltem endoplasmatischen Retikulum in der Gingiva-Hyperplasie besitzen nur einen sehr kleinen Golgi-Apparat. Entsprechend den Grundlagen oder Deutung von dünnen Schnitten ist er deshalb nur selten einmal in den Zellen nachweisbar. Die Plasmazellen dagenen enthalten einen prächtig entwickelten Golgi-Apparat in einem ausgedehnten Cytozentrum dicht neben dem Kern. Eine Verwechslung ist deshalb bei genauerer Durchsicht nicht möglich. Es gibt außerdem im Bindegewebe der Gingiva-Hyperplasie Zellen, die nur eine sehr geringe Menge von rauhem endoplasmatischen Retikulum besitzen. In diesen Zellen ist der Golgi-Apparat

häufiger und auch etwas ausgedehnter zu erfassen. Diese beiden Zellformen sind möglicherweise zur überwiegenden Sekretion jeweils nur eines Bestandteiles der ICS-Kollagenen oder Proteoglykane - verantwortlich (s. Diskussion).

Der Kern dieser Bindegewebszellen, die wegen ihres Reichtums an rauhem endoplasmatischen Retikulums durchaus als Fibroblasten bezeichnet werden können, ist meistens rund oder oval mit relativ glatter Oberfläche und weist nur selten kurze Einstülpungen und Einkerbungen auf. Die Strukturen des Karyoplasmas sind bis auf schmale Randverdichtungen oder kleine Chromatinplaques annähernd gleichmäßig verteilt.

Die übrigen Zellorganellen sind unauffällig. Die Mitochondrien enthalten nur wenige Christae und nur wenig Matrix. Sie erscheinen deshalb häufig etwas geschwollen. Ihre Zahl ist deutlich größer als in entsprechenden Bindegewebsformationen der Erwachsenen. Auch hier drückt sich also eine Stimulation bei den Fibroblasten in der Gin giva-Hyperplasie aus. Daneben kommen noch einige Polysomengruppen frei im Cytoplasma vor sowie vereinzelt dunkle Granula mit einem Durchmesser bis zu 1 ooo Å , etwas größere Lysosomen sind vesikuläre Strukturen.

Fall 2 (Abb. 7)

Das Material ist - entsprechend dem lichtmikroskopischen Befund - durch eine geringere Zahl von Fibrillen und Fasern im ICR gekennzeichnet. Die Ausdehnung der optisch leeren Räume ist deshalb größer. Die Bindegewebszellen entsprechen weitgehend dem Bild, das bereits bei Fall 1 geschildert wurde: Ein mächtig entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum, meistens ein kleiner Golgi-Apparat und zahlreiche, leicht geschwollen erscheinende Mitochondrien. Vermehrt treten aber in diesem Material Zellen auf, die Rupturierungen der Zellmembran, Fragmentierung von Zellfortsätzen und Ausfließen von Cytoplasmabestandteilen in den extrazellulären Raum zeigen. Ein intravitaler Beginn solcher Zerfallserscheinungen

scheint wenig wahrscheinlich zu sein. In diesen Fällen entwickelt sich ein völlig anderes Bild, bei dem die Zellmembran lange Zeit intakt bleibt. Es erscheint deshalb die Annahme berechtigt, daß diese Erscheinungen, die übrigens in den anderen beiden Fällen ebenfalls - wenn auch in viel geringerer Zahl - beobachtet werden können, während der Entnahme und Zerteilung des Materials zustandekommen. Dadurch ließe sich auch erklären, warum solche Bilder häufiger in dem weichen, faserarmen Material des Falles 2 vorkommen.

Fall 3 (Abb. 6, 8, 1o, 11)

Dieser Fall bietet prinzipiell ein ähnliches Bild der Zellen und steht mit seinem interzellularen Verhältnissen zwischen beiden Fällen. Auch hier ist also eine Aktivierung oder Stimulation der lokalen Bindegewebszellen der aktiven Fibroblasten nachzuweisen.

In allen Fällen konnten Mastzellen, die sich durch die typische Struktur ihrer Granula gut erkennen lassen, nachgewiesen werden (Abb. 12). Eine bevorzugte Lokalisation oder eine enge räumliche Beziehung zu bestimmten Strukturen, konnte auch elektronenmikroskopisch nicht nachgewiesen werden. Allerdings gelang es, elektronenmikroskopisch nachzuweisen, daß diese Zellart auch in das Epithel einzudringen vermag (Abb. 12). Offenbar haben also diese Zellen, wie andere Blutzellen auch, die Fähigkeit zur amoebeiden Bewegung.

Diskussion

Bei der morphologischen Beurteilung der Gingivahyperplasie in der Schwangerschaft muß zunächst die Frage geklärt werden, ob die lokale Volumenvergrößerung von Gingivagewebe ein passives oder aktives Ereignis darstellt.

Eine passive Entstehung ließe sich z.B. charakterisieren durch lokale Oedeme und Stauungen in den Blutgefäßen. Solche Phaenomene sind zwar auch in unserem Material nachweisbar, sie scheinen aber auf der Grundlage der anderen Befunde betrachtet, sekundärer Natur zu sein. Als aktiv hervorgerufen wäre die Gingivahyperplasie zu bezeichnen, wenn sich Zellvermehrungen oder Zellvergrößerungen (Hyperplasie-Hypertrophie) im Bindegewebe bzw. Epithelgewebe oder aber eine Vermehrung der Interzellularsubstanz nachweisen ließen.

Unsere Befunde zeigen, daß im Bereich der Gingivahyperplasie sowohl die Zahl der Bindegewebszellen als auch parallel dazu - die Menge der Grundsubstanz zugenommen hat. Dieser Befund bestätigt noch einmal mit elektronenmikroskopischen Bildern die bisher summierten lichtmikroskopischen Befunde.

Der Wirkungsmechanismus, der diese Zahnfleischveränderungen in der Schwangerschaft auslöst, muß also in irgendeiner Weise am Bindegewebe angreifen.

Die Deutung und Erklärung dieses Phänomens wird aber erschwert durch die lokalen Unterschiede im Hyperplasiegrad. Hochgradige Hyperplasien werden vorwiegend im Frontzahnbereich beobachtet. Es kann angenommen werden, daß das gesunde Bindegewebe der Gingiva unabhängig von der Lokalisation sehr ähnlich beschaffen ist. Die sehr unterschiedliche Reaktion umschriebener Bezirke kann deshalb nur schwer verstanden werden. Es könnten unterschiedliche Texturverhältnisse im Faserverlauf, in der Haftung am Knochen, also mehr mechanische Faktoren eine Rolle spielen. Zur Erklärung konnten aber auch Unterschiede in den Zellpopulationen verschiedener Areale herangezogen

werden, d.h. also, die Existenz genetischer unterschiedlicher Zellgruppen. Gerade das subepitheliale BG vieler Bezirke besteht aus Regionen, die mit abgrenzbaren Zellfamilien (cellclones) auf pathogene Reize und unter experimentellen Bedingungen unterschiedlich reagieren können. Als Beispiel seien hier die lokalen Amyloidtumoren erwähnt, in deren Bereich die ortsständigen Bindegewebszellen unter noch weitgehend unbekannten Bedingungen plötzlich beginnen, eine pathologische Interzellularsubstanz zu bilden (Gafni et al; 1966; Shibolet et al.1967).Sehr viel weiter getrieben und technisch perfektioniert ist die Aussortierung verschiedener Zellstämme aus zunächst einheitlichem Material in der Zellkultur (Clonierung). Solche genetischen Unterschiede in bestimmten Zellpopulationen des Bindegewebes, sind schon während der embryonalen Entwicklung besonders ausgeprägt und als Ursache vieler wichtiger morphogenetischer Prozesse bekannt (Merker, persönliche Mitteilung). Auch beim Erwachsenen können solche Vorgänge vermutet werden. Nach dieser Vorstellung konnte also angenommen werden, daß die speziellen Faktoren, die eine Hyperplasie bewirken (in der Schwangerschaft wahrscheinlich die Hormone) nur bestimmte Bindegewebszellen im Frontzahnbereich Synthese und Sekretion einer Interzellularsubstanz stimulieren.

Nicht vergessen werden darf aber bei der Diskussion dieser Probleme die Wechselbeziehung zwischen Epithel und Bindegewebe und umgekehrt. Über die Beeinflussung des Bindegewebes durch maligne entartete Epithelzellen existiert eine umfangreiche Literatur. Aber auch hier muß zur Erklärung dieser Wechselbeziehung auf das Phänomen der lokalen Ereignisse - möglicherweise der Clonierung - zurückgegriffen werden.

Die Stimulation der Proliferation und Funktion von BG-Bezirken muß aber nicht - wie anfangs vermutet - ein primäres Ereignis dieses Gewebes selbst sein. Zweifellos können auch primäre Epithelveränderungen solche Einflüsse ausüben. Diese

Vorgänge gehen aber immer mit deutlich faßbaren Wandlungen der Epithelmorphologie einher. Hierfür lassen sich aber in unserem Material keine Anhaltspunkte finden. Werden im Bereich des Epithels Abweichungen vom morphologischen Normabfall beobachtet, so lassen sich diese als sekundär - meistens durch mechanische Einflüsse bedingt - erklären. Hierzu können genannt werden: Die vermehrte Abschilferung des Epithels mit verringerter Schichtenzahl, beginnende oder ausgeprägte Verhornungsprozesse und das Vorkommen von nichttypischen Zellelementen: Lymphozyten, Leukozyten und Mastzellen im Epithelverband.

Aus den bisherigen Überlegungen auf der Basis der elektronenmikroskopischen Befunde muß also geschlossen werden, daß das wirksame Agens - hier die speziellen Hormonverhältnisse in der Schwangerschaft - die gingivalen Bindegewebszellen in verschiedenen Bezirken stimuliert. Dabei kann der Begriff "Stimulation" sowohl eine Proliferation als auch eine Funktionssteigerung der Zellen im Sinne einer Sekretionsvermehrung beinhalten. Beides scheint in unserem Material der Fall zu sein.

Allerdings muß man bei der groben Abschätzung der Beteiligung beider Komponenten des BG (Zellen und Interzellularsubstanz JZS) an der Hyperplasie, der JZS die größere Bedeutung beimessen.

Nach unseren Untersuchungen sind die ortsständigen Bindegewebszellen für die Synthese dieser Substanz verantwortlich. (Merker 1964; Merker, 1973; Olsen et al., 1975; Nist et al., 1975). Die JZS besteht aus Skleroproteinen - dem Kollagen. Dieses ist zu höheren Einheiten aggregiert, die elektronenmikroskopisch (Filament und Fibrille) oder lichtmikroskopisch (Faser) sichtbar sind. Zwischen den Kollagenstrukturen kommen in wechselnder Menge Proteoglykane vor, die aus Protein und Glykosaminoglykanen (GAG) - meistens Chondroitinsulfate und Hyaluronsäure - aufgebaut sind.

In Analogie zu anderen morphologisch gut bekannten Zelltypen, die ebenfalls Protein und GAG produzieren, muß angenommen

werden, daß ähnliche Vorgänge auch in den Zellen der Gingiva ablaufen.

Das Kollagen wird an den Ribosomen des rauhen endoplasmatischen Retikulum gebildet und über die Kanäle dieses Hohlraumsystems direkt nach außen oder via Golgi-Apparat abgegeben. Die direkte Ausschleusung des Kollagens unter Umgehung des Golgi-Apparates scheint aber immer wahrscheinlicher zu werden (Merker, 1973). Dafür sprechen auch die direkten Öffnungen der Hohlräume des ER nach außen in unseren Bildern. Das gilt auch für die Proteine der Proteoglykane. Diese nehmen aber ihren Weg immer über den Golgi-Apparat, da sie hier mit den entsprechenden GAG gekoppelt und über Golgi-Vakualen nach außen transportiert werden (Bublitz 1973; Nimni 1970; Rojkind 1973; Rojkind, Zeichner 1973; Merker 1963; Merker 1973; Olsen et al. 1975; Nist et al. 1975).

Tatsächlich lassen sich in den Bindegewebszellen der Gingivahyperplasie zahlreiche Hohlräume des rauhen EPR und große Golgi-Apparate nachweisen. Beim Vergleich mit anderen "ruhenden" und "aktiven" Bindegewegsformationen kann eindeutig festgestellt werden, daß die Bindegewebszellen der Gingivahyperplasien in der Schwangerschaft "aktiv" sind. Sie synthetisieren und sezernieren also mehr Interzellularsubstanz als für den normalen turn-over notwendig ist. Solche Bindegewebszellen, welche die JCS im Überschuß bilden, können als Fibroblasten bezeichnet werden.

Unsere Befunde und die Ergebnisse anderer Forschungsrichtungen lassen deshalb den Schluß zu, daß andere Zellarten (Plasmazellen, Mastzellen) sich nicht - wie immer wieder vermutet - direkt an der Bildung der JCS beteiligen (Angelopoulos 1973; Mutschelknauß 1967; Riley 1954; Niebauer 1960; Remy 1962).

Von unserem morphologischen Stand aus kann jedoch nicht zu der viel diskutierten Frage Stellung genommen werden, welche stimulatorische Bedeutung der wechselnden Zahl der Mastzellen im Gebiet der Hyperplasie zukommen könnte. Am ehesten sind

noch Wirkungen am Gefäßsystem, wie sie Haim (1968) schon nachgewiesen hat, zu vermuten. Nur experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Sekretionsprodukten der Mastzellen auf Stoffwechselvorgänge im Bindegewebe könnten hier weiterführen.

Natürlich muß im Zusammenhang mit der Mastzellaktivität auch ihr Einfluß auf die Kapillarpermeabilität und damit den Wasserhaushalt des Gewebes diskutiert werden. Solche Vorgänge können das Ausmaß der Hyperplasie sekundär verstärken. In diesem Zusammenhang kann ein anderer Mechanismus der Flüssigkeitsbindung im Gewebe diskutiert werden:

Alle GAG zeichnen sich durch die Fähigkeit zur Wasserbindung aus. Das Ausmaß ist aber bei den einzelnen GAG-Arten verschieden. Hyaluronsäure ist in der Lage, große Mengen Wasser zu binden (s. Merker, 1973). Ein größerer Flüssigkeitsgehalt der hyperplastischen Gingiva kann resultieren, wenn neben einer Proliferation der Bindegewebszellen sowie einer Stimulation ihrer Synthese und Sekretion auch noch eine Veränderung des gebildeten GAG-Spektrums eintritt.

Letzteres könnte aus einer vermehrten Hyaluronsäuresynthese resultieren.

Auch zu diesem Problem lassen sich aber morphologisch keine Aussagen machen. Der Wassergehalt ist wegen der bei der histologischen Darstellung notwendigen Entwässerung nicht zu beurteilen,und die GAG's lassen sich nur schwer im Elektronenmikroskop darstellen.

Zusammenfassung

Bei der Durchmusterung des Materials von allen drei Fällen stellt sich die Frage nach der Bedeutung und der Ursache der unterschiedlichen Faserdichte im ICR. Die Morphologie der Zellen ist sehr ähnlich und weist in allen 3 Fällen auf eine Aktivierung der Syntheseleistung und Sekretion der lokalen Bindegewebszellen, die deshalb berechtigt Fibroblaste genannt werden dürfen, hin. Wenn alle Zellen gleichermaßen aktiv sind, konnte der Unterschied auf einer abweichenden Sekretionsqualität bestehen. So würde also an einer Stelle bzw. in einem Fall vorwiegend Proteoglycane, an anderer dagegen Kollagen gebildet werden. Das erscheint aber wenig wahrscheinlich. Wenn man davon ausgeht, wie oben bereits diskutiert -, daß eine Proteoglykan-produzierende Zelle einen größeren Golgi-Apparat benötigt, so müssten bei Fall 2 mehr solcher Zellen vorkommen. Das ist aber nicht nachweisbar. Zwar kommen Zellen mit wenig endoplasmatischem Retikulum und einem gut entwickelten Golgi-Apparat und Zellen mit umgekehrten Verhältnissen vor, die jeweils vorwiegend für die Proteoglykan- oder aber Kollagensynthese verantwortlich gemacht werden können. Ihre Zahl läßt sich aber nicht mit den oben geschilderten Situationen in Beziehung setzen. Leider gelingt es nicht, bei der hier benutzten Technik die Proteoglykane zu erfassen. Es handelt sich um ein fein verfilztes Netzwerk, daß Rutheniumrot-positiv ist (Merker, 1973). Die Rest sind wohl als feinfilamentäres Material, besonders in den Fibrillenbündeln nachzusehen (s. oben). Im übrigen ICR sind sie während der Präparation ausgewaschen oder nicht genügend dargestellt.

Die etwas dichteren Filamente (60 - 12o $\mathring{A}$) dürften Kollagenvorstufen darstellen, die durch weitere Aggregation allmählich zu fertigen Fibrillen mit typischer Querstrei-

fung werden. Es ist deshalb wahrscheinlicher, daß bei den unterschiedlich gefüllten ICR ein Zeitfaktor eine Rolle spielt. Die Stellen oder Fälle mit wenig kollagenen Strukturen im ICR sind also offenbar erst später stimuliert worden und sind erst mit der Ausfüllung der IZR beschäftigt.

==========

Literatur

1. Angelopoulos, A.P. : A method for quantitative estimation of tissue components and number of mast cells in the gingiva
   J. Periodont. Res. Suppl. 9: 1-2o (1972)

2. Angelopoulos, A.P. : Studies of mast cells in the human gingiva
   J. Periodont. Res. 9 : 28-36 (1973)

3. Angelopoulos, A.P. : Studies of mast cells in the human gingiva (Topographical distribution)
   J. Periodont. Res. 8 : 314-322 (1973)

4. Asboe-Hansen : The Mast Cell
   Int. Rev. Cytol. 3 : 399 (1954)

5. Björn and Zachrisson : The role of mast cells in gingivitis
   Parodontology 23 : 151 (1969)

6. Boedtker, H. and P. Doty : On the nature of the structural elements of collagen
   J.Amer.chem.Soc. 72 : 248-250 (1955)

7. Bollinger, K. : Zur Morphologie der menschlichen Gingiva
   DZZ. 28 : 1212 (1973)

8. Bruszt, P. : Hyperplastische Gingivitis an mit Diphenylhydantoin behandelten Epileptikern
   Österr. Zschr. Stom. 53 : 20 (1956)

9. de Brux, J.: Histological criteria of estrogenic effect
   Acta Cytologica 2 : 357-362 (1958)

10. Bublitz, G.: Morphologische und biochemische Untersuchungen über das Verhalten des Bindegewebes bei der strahlenbedingten Lungenfibrose
    G. Thieme Verlag Stuttgart 1973

11. Bucher, O.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
    Medizin.Verl. H. Huber, Bern-Stuttgart
    3. Aufl. 1962 S.515-522

12. Chapmann, J.A.: Fibroblast and Collagen
Brit. Med. Bull. 18 : 233-237 (1962)

13. Cullen, B.M. and R.D. Harkness: The effect of hormones on the physical properties and collagen content of the rats uterine cervix
J. Physiol. 152 : 419-436 (1960)

14. Dewar, M.R. : Observations on the composition and metabolism of normal and inflamed gingivae
J. Periodont. 26 : 29 (1955)

15. Dienstein et al.: Mast Cell Density and Distribution in Gingival Biopsies
J. Periodont. 38 : 198-203 (1967)

16. Dummet, C.D.: Oral tissue Reactions from Dilantin Medication in the Control of Epileptic-Seizures
J. Periodont. 25 : 112 (1954)

17. Dummet , C.D.; Bolden, T.E. and Ashhurst, J.C. : Mast cell density in diphenylhydantoin-sodium gingival hyperplasia
J. Dent. Res. 4o : 921 (1961)

18. Dummet, C.D.: Mast cell density II : Gingiva in periodontitis
J. Periodont. 34 : 281 (1963)

19. Ebert, P.S. and Prockop, D.J.: Influence of cortisol on the synthesis of sulfated mucopolysaccharides and collagen in chick embryo
Biochem. Biophys.-Acta 136: 45-55 (1967)

20. Ehrlich, P.: Beiträge zur Kenntnis der Anilinfärbungen und ihre Verwendung in der mikroskopischen Technik
Arch. mikr. Anat. 13 : 263 (1877)

21. Faimstat, T.: Hormonal basis for collagen bundle generation in uterine stroma: Extracellular studies of uterus.
Endocrinology 71 : 878-887 (1962)

22. Fasske, E. und Morgenroth, K. : Pathologische Histologie der Mundhöhle
S. Hirzel, Leipzig 1964

23. Fasske, E. und Themann, Z. : Über das Deckepithel der menschlichen Mundschleimhaut
Z. Zellforschg. 49 : 447 (1959)

24. Feneis, H. : Gefüge und Funktion des normalen Zahnfleischbindegewebes
DZZ 7 : 467 (1952)

25. Fernandez- Madrid, D.F. : Biosynthesis of collagen
J. Cell. Biol. 33 : 27 - 42 (1967)

26. Flores de Jacoby: Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei der Vestibulumplastik
DZZ 28 : 123o (1973)

27. Fröhlich, Ch.: Ist für eine hartnäckige Gingivitis während der Gravidität ein Zusammenhang mit der Schwangerschaft anzunehmen oder nach auslösenden Grundkrankheiten zu suchen?
Dtsch.Med. Wschr. 91 : 1282 (1966)

28. Fröhlich, E. : Veränderungen im Gefüge des Zahnfleischbindegewebes bei den entzündlichen marginalen Zahnbetterkrankungen
DZZ 7 : 477 (1952)

29. Olsen, B.R.; Berg, R.A., Kishida, Y. and Prockop, D.J.: Further characterization of embryonic tendon fibroblasts and the use of immunoferritin techniques to study collagen biosynthesis
J. Cell Biol. 64, 34o - 353 (1975)

30. Gardner, A.F. : An investigation of gingival hyperplasia resulting from diphenylhydantoin sodium therapy in 77 mentally retarded patients.
Exp. Med. S 20 : 133 (1962)

31. Gould, B.S. : Collagen biosynthesis at the ribosomal level
in: Internat. Rev. conn.-Tissue Res. (ed. by D.A. Hall) Academic press, New York - London Vol. 4 : 35 - 67 (1968)

32. Haim, G. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Hyperplasia gingiva gravidarum
Dtsch. ZMK Bd. 50 : 121 (1968)

33. Haim, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Kittsubstanz der normalen gingiva propria des Menschen
DZZ 11 : 614 (1956)

34. Haim, G. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Zwischensubstanzen des Bindegewebes an der Gingiva propria des Menschen
DZZ 11 : 1387 (1956)

35. Haim, G. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen des normalen Epithels der menschlichen Mundschleimhaut.
Carl Hauser Verlag München 1964

36. Herforth, A. : Juvenile Parodontopathien und Hauterkrankungen
DZZ 28 : 242 (1973)

37. Horstmann, K.: Morphologie und Morphogenese des Papillarkörpers der Schleimhäute in der Mundhöhle des Menschen
Z. Zellforschg. 39 : 479 (1954)

38. Hübner, K.A.: Histochemische Untersuchungen über die Einwirkung von Oestrogen auf die sauren Mucopolysaccharide im weiblichen Genitalsystem
Zbl. Gynaekol. 21 : 1362 (1955)

39. Ishikawa and Glickmann: Gingivae Response to the systematic Administration of Sodium Diphenylhydantoin in cats
J. Periodont 32 : 149 (1961)

40. Jensen, E.V. : Über die Wirkungsweise von Oestrogen
Dtsch. Med. Wschr. 88 : 1229 (1963)

41. Kötzschke, H.J.: Leitfaden der Parodontologie
Joh. Ambr. Barth Verl. Leipzig (1970)

42. Kühn, K.; Grassmann, W.; Hofmann, U. : Über den Aufbau der Kollagenfibrille aus Tropokollagenmolekülen
Naturwissenschaften 47 : 258-259 (1960)

43. Lange, D. : Anatomie, Physiologie und Pathologie der Gingiva und des Mundvorhofes
DZZ 26 : 528 (1971)

44. Levy, B. and A.C. Taylor : Relationship between Epithelium and connective tissue in gingival in flammation
J. dent. Res. 48 : 625 (1969)

45. Listgarten, M.A. : Structure and Physiology of human gingival epithelium
Oral sci. rev. 1 : 3-67 (1972)

46. Matoltsky, A.G. : Mechanism of keratinization
Anm. Ass.Adv. Sci 7o, Washington D.C. 1962

47. v. Mayersbach, H.: Grundriß der Histologie des Menschen
Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart (1973)

48. Merker, H.J. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Problem der Sekretion der bindegewebigen Interzellularsubstanz
Z. Zellforschg. 115, 212-225 (1971)

49. Merker, H.J. : In: Neue Gesichtspunkte zu den Folgen der chronischen Polyarthritis
Ed. BYK Gulden, 1973

50. Merker, H.J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese im menschlichen Granulationsgewebe
Langenbecks Arch. 297, 411-423 (1961)

51. Merker, H.J. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese in der Haut menschlicher Embryonen
Z. Zellforschg. 53, 411-430 (1961)

52. Montfort, J. and R. Perez-Tamayo : Studies on the uterine collagene during pregnancy and puerperium
Lab. Invest. 1o : 124o - 1258 (1961)

53. Müller, T. : The effect of estrogen on the loose connective tissue of the albino rat
Anat. Rec. 111 : 355-375 (1951)

54. Mutschelknauß, R. : Histologische und histochemische Untersuchungen bei Hypertrophien und Hyperplasien der Gingiva
DZZ 21 : 1339 (1966)

55. Mutschelknauß, R. und Hühnerbein, K.: Gewebsmastzellen in der marginalen Gingiva

56. Mutschelknauß, R.: Das marginale Parodonticum
Carl Hauser Verlag München 1968

57. Niebauer, G.: Der gegenwärtige Stand der Mastzellenforschung
Klin.Wschr. 38 : 673 (1960)

58. Nimni, M.E., K. Deshmukh and A. Deshmukh : Chemistry and Molecular Biology of the intercellular Matrix
Academic Press, London New York 1 : 417 (1970)

59. Nist, C., von der Mark, K.; Hay, E.D.; Olsen, B.R.; Bornstein, P.; Ross, R. and Dehm, P. : Location of praecollagen in chick corneal and tendon fibroblasts witz ferritin-conjugated antibodies
J. Cell. Biol. 65 : 75 - 87 (1975)

60. Gafni, J.; H.J.Merker; S. Shibolet; E. Sohar; and H. Heller : On the origin of Amyloid, Study of an Amyloid Tumor in Multiple Myeloma
Ann. Medicine 65, 1031-1044 (1966)

61. Orban, J.B. : Parodontologie
Verl.: Die Quintessenz Berlin 1965

62. Pernkopf, E.: Topographische und praktische Anatomie des Mundhöhlenbereichs
In: Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, 1. Band, Urban u. Schwarzenberg, München/Berlin 1958

63. Rebel, H.H. : Grundlagen und Probleme der klinischen Zahnheilkunde
Hauser-Verlag München 1954

64. Remy, D. : Die Gewebsmastzellen und Mastzellen - Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde - Neue Folge -
17. Bd. 132 (1962)

65. Rheinwald, U. : Ein Beitrag zur Kenntnis der Parodontopathien
DZZ 1 : 435 (1946)

66. Riley, J.F. : The Riddle of the Mastcell
Lancet. 1 : 841 (1954)

67. Rojkind, M. and M. Zeichner : Molecular Pathology of Connective Tissue
M. Decker Inc. New York (1973): 135

68. Rojkind, M. : Molecular Pathology of Connective Tissue
M. Dekker Inc. New York 1973 : 1

69. Siegmund, H.: Hyperplastische Gingivitis bei Epilepsie
DZZ 6 : 6 (1951)

70. Schlegel, D. und H. Triadan : Über hyperplastische Parodontopathien unter besonderer Berücksichtigung der diffusen Formen
DZZ 14 : 1333 (1959)

71. Schröder, A. und H. Triadan : Endogene Faktoren bei der Entstehung hyperplastischer Parodontopathien
J. Parodont. 17 : 43 (1963)

72. Schroeder, H.E. : Morphological aspects and quantitative stereologie description of slightly inflamed human and clinically normal dog gingiva
J. Periodont. Res. Suppl. 10 : 11 (1972)

73. Schroeder, H.E. : Electron Microscopy of Normal Human Gingivae Epithelium
J. Periodont. Res. 1 : 95 - 119 (1966)

74. Schroeder, H.E. : Struktur und Ultrastruktur des normalen marginalen Parodonts
Parodontologie 23 : 159 (1969)

75. Schürmann, H. : Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen
München-Berlin 1958

76. Schwarz, W. und H.J. Merker : Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Innenversilberung der Sehnenfibrillen
Histochemie 1 : 225 (1959)

77. Schwarz, W.; H.J. Merker; A. Jahnke und M. Hofmann : Wachstum und Altern des Bindegewebes
Berl. Medizin. Festschr. 88 (1958)

78. Shibolet, S.; H.J. Merker; E. Sohar; J. Gafni und H. Heller : Cellular proliferation during the development of amyloid
Brit.J. Exp.Path. XLVIII, 244-249 (1967)

79. Stern, A. : Electron Microscopie Observations of Oral Epithelicum: I. Basal Cells and the Basement Membrane
J. Amer. Soc. Periodontics 3 : 224 - 238 (1965)

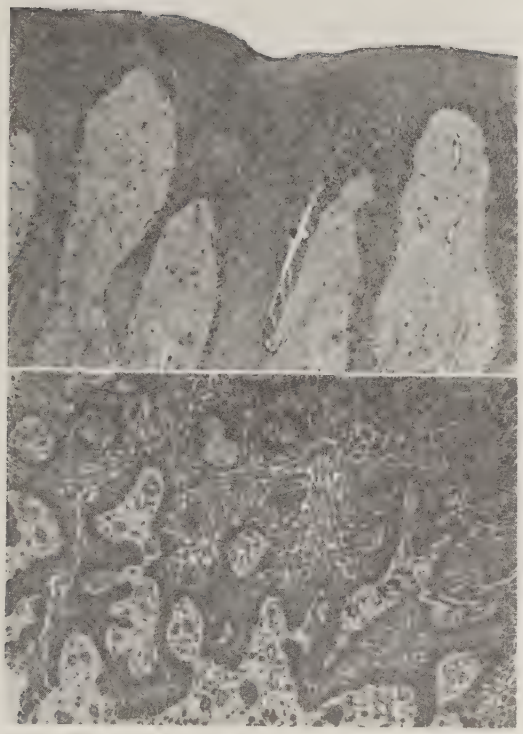
80. Strassburg, M. : Zur Differentialdiagnose akuter Erkrankungen am Parodontium
DZZ 27, 294 (1972)

81. Triadan, H. : Hyperplastische Parodontopathien
DZZ 15, 363 (1960)

82. Triadan, H. : Über die parodontale Nebenwirkung der chronischen Hydantoinbehandlung
Dr. A. Hüthig Verl. Heidelberg 1968

83. Yardley, J.H.; Heaton, M.W.; Gaines, W.M.; Shulman, L.E. : Collagen formation by fibroblasts
Bull. John Hopk. 106 : 381 - 392 (1961)

84. Valdrighi, L. : Morphologie und Histochemie der normalen menschlichen Gingiva
Acta Anat. (Basel) 81 : 448 (1961)

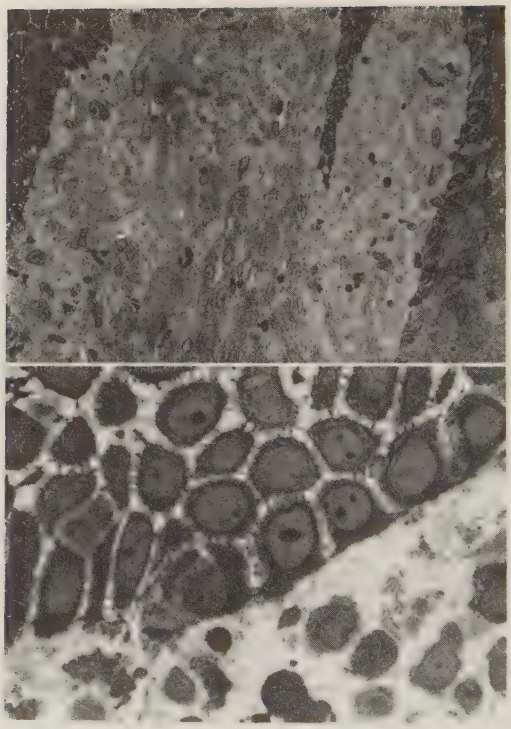


In Vestopal eingebettetes Material im Semidickschnitt nach Giemsa-Färbung

Abb. 1: Lichtmikroskopische Übersichtsaufnahmen von Schwangerschaftshyperplasien der Fälle 1 und 2

Deutlich die heftige Verzapfung des Epithels mit dem Bindegewebe im Längsschnitt (Abb. A) und im Querschnitt (Abb. B)

Vergrößerung A: 1 : 140
B: 1 : 140



Lichtmikroskopische Aufnahme:

Abb. 2 A: Epithel-Bindegewebsgrenze des Falles 3 mit angedeuteter Verzapfung und ausgeprägter Fasertextur im zellarmen Bindegewebe

Vergrößerung: ; : 350

Abb. 2 B: Epithel-Bindegewebsgrenze bei höherer Vergrößerung vom 2. Im subepithelialen Bindegewebe große plumpe Zellen und nur wenig Faserstrukturen.

Vergrößerung: 1 : 1400

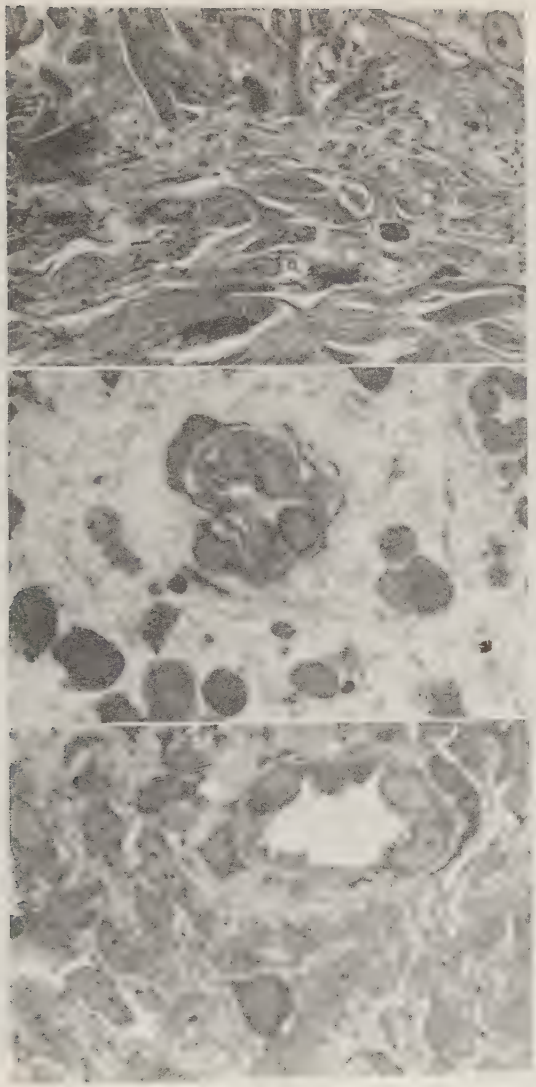


Abb. 3 A: Lichtmikroskopische Aufnahme von Fall 1; zahlreiche Fasern mit unterschiedlichem Verlauf im zellarmen Bindegewebe

Abb. 3 B: Fall 2, faserarmes Bindegewebe mit plumpen Zellen in der Umgebung eines kleinen Gefäßes

Abb. 3 C: Fall 3, zellreiches Bindegewebe mit einzelnen Fasern in der Nähe eines kleinen Gefäßes

Vergrößerung: 1 : 1400

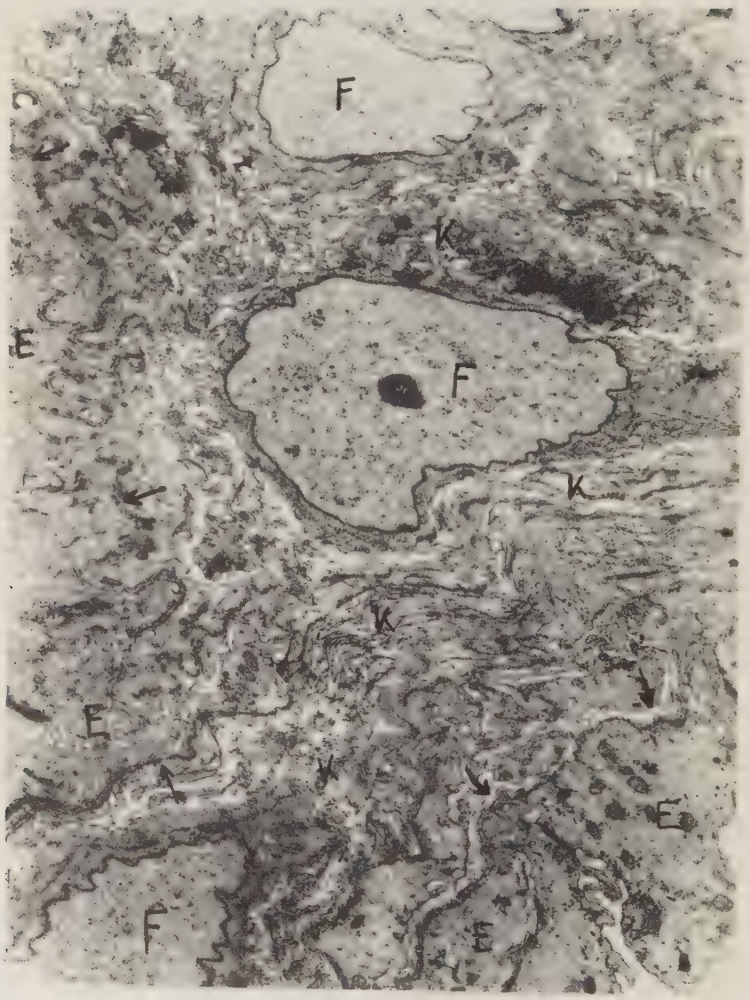


Abb. 4: Elektronenmikroskopische Aufnahme von Fall 1

Epithel-Bindegewebsgrenze (↓), Epithel (E)
Im Bindegewebe einzelne Fibrozyten (F), dazwischen kollagene Faserbündel (K)

Vergrößerung: 1 : 16 500

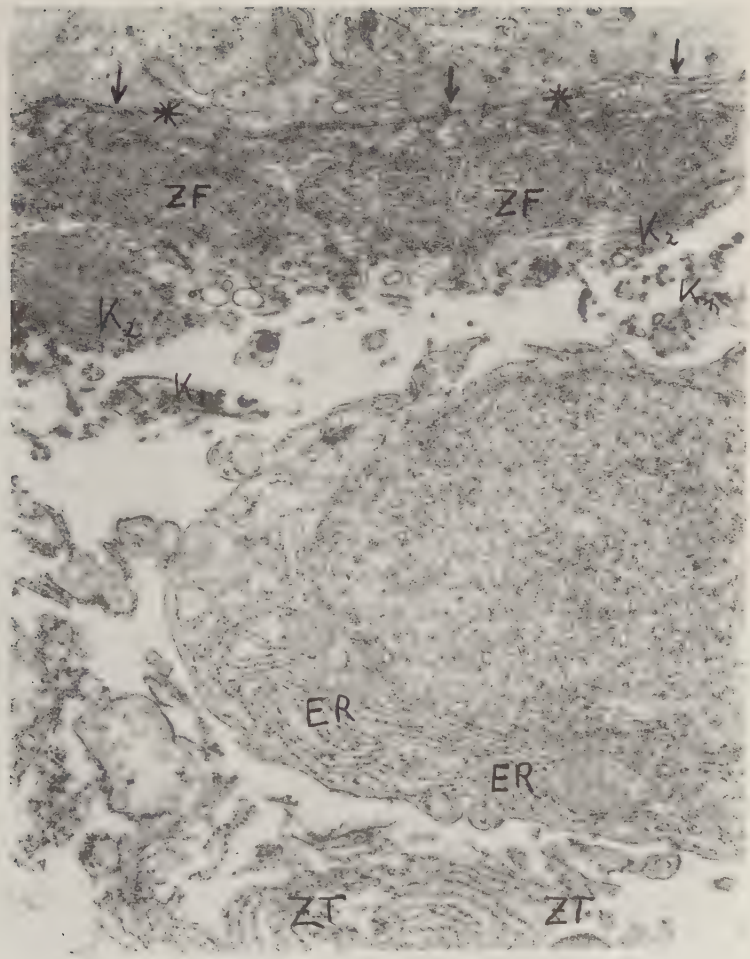


Abb. 5 : Elektronenmikroskopisches Bild

Epithel-Bindegewebsgrenze (↓) mit Basalmembran (*). Im Bindegewebe Zellfortsätze (ZF), einzeln verlaufende (K_1) und dicht gepackte (K_2) Kollagenfibrillen, vorwiegend im Querschnitt, sowie Zelltrümmer (ZT) und ein intakter Fibroblast (F) mit zahlreichen Hohlräumen des endoplasmatischen Retikulums (ER)

Vergrößerung: 1 : 35 000

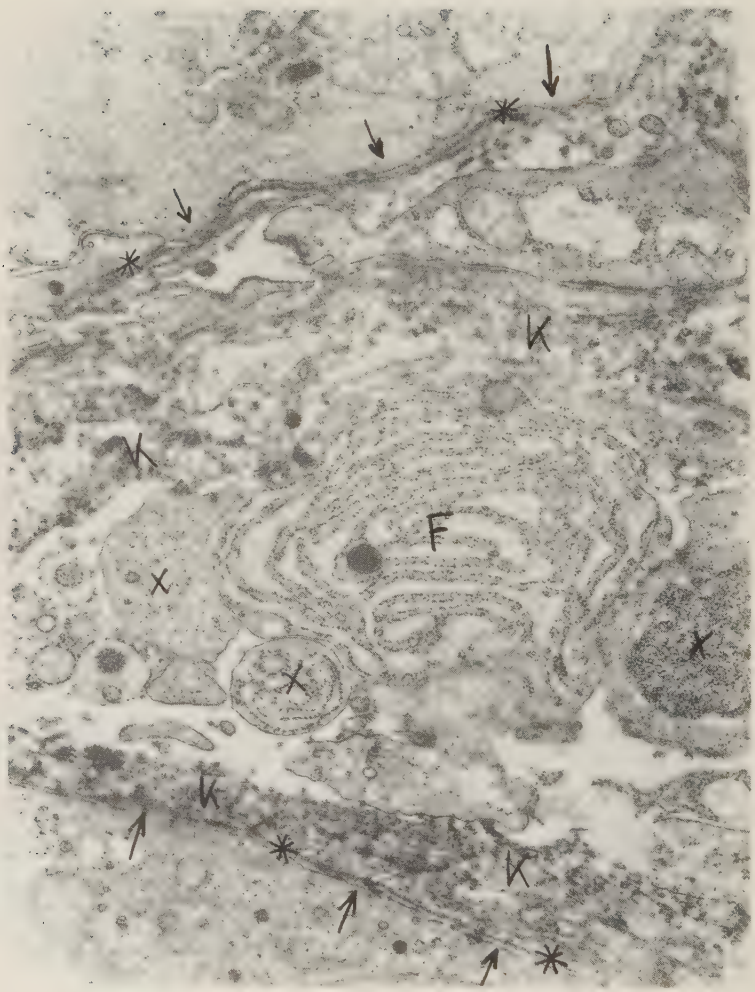


Abb. 6 : Elektronenmikroskopisches Bild von Fall 3:

Epithel-Bindegewebsgrenze (↓) mit Basalmembran (*). Im Bindegewebe zahlreiche quer und schräg geschnittene Kollagenfibrillen (K) und verschiedene Zellanschnitte (X). Bei F Anschnitt einer Bindegewebszelle mit reichlich endoplasmatischem Retikulum.

Vergrößerung : 1 : 35 000

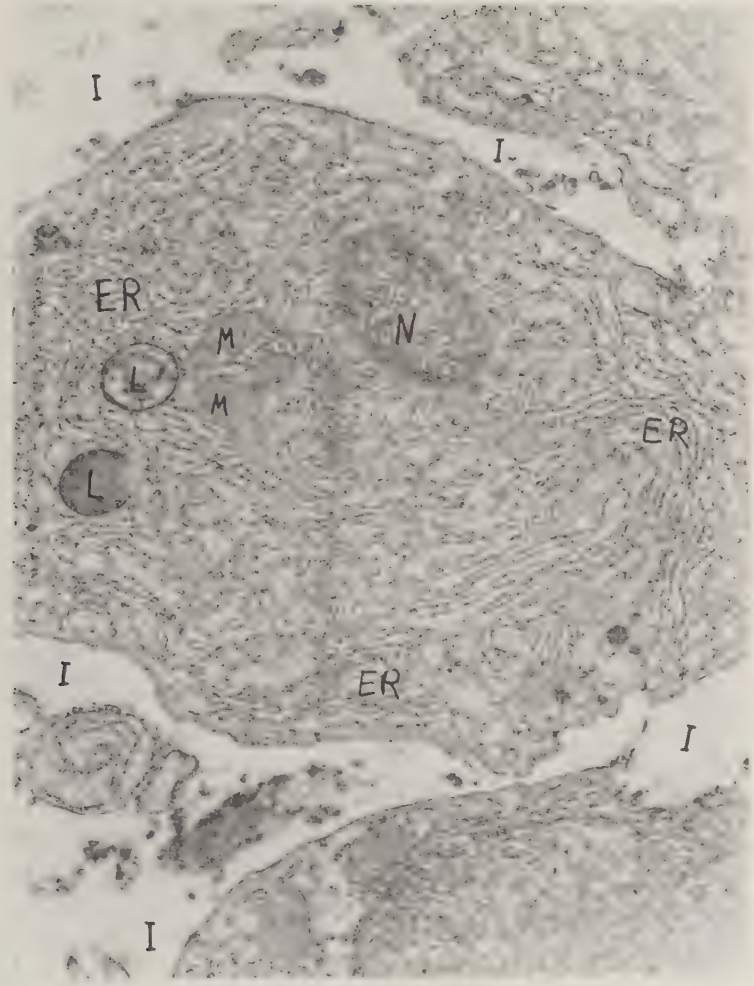


Abb. 7 : Elektronenmikroskopisches Bild von Fall 2:

Plasmazellähnliche Bindegewebszelle mit reichlich rauhem endoplasmatischem Retikulum (ER), N = Nukleus, M = Mitochondrium, L = Lysosom, J = Interzellularraum
Im JCR nur wenige Kollagenstrukturen

Vergrößerung : 1 : 35 000

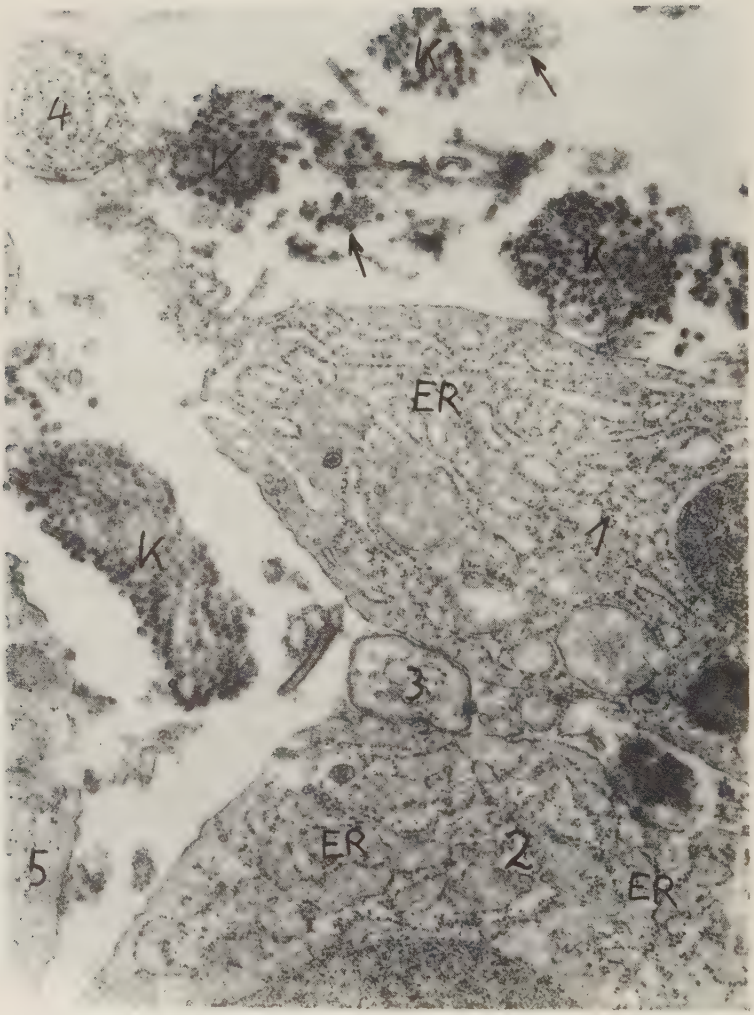


Abb. 8 : Elektronenmikroskopisches Bild von Fall 3:

Angeschnittene Bindegewebszellen (1-5) mit zahlreichen Hohlräumen des endoplasmatischen Retikulums (ER) im JCR Bündel kollagener Fibrillen (K) und Filamenten (↓)

Vergrößerung : 1 : 44 5oo

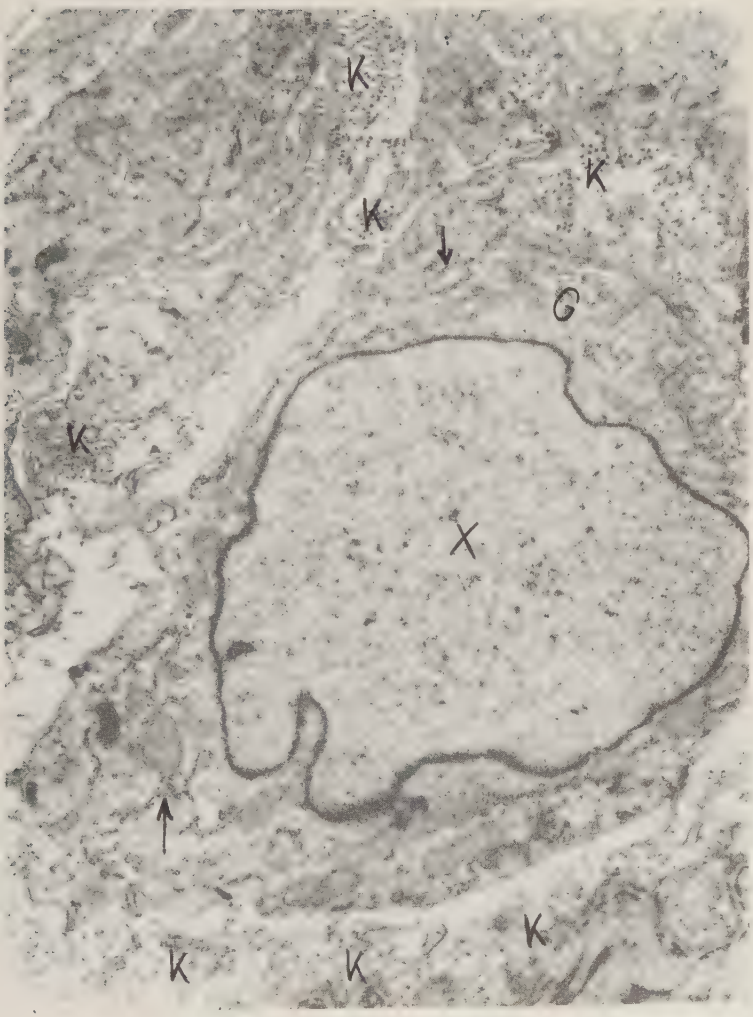


Abb. 9 : Elektronenmikroskopische Aufnahme von Fall 1:

Bindegewebszelle (X) mit nur wenig endoplasmatischem Retikulum, einem großen Golgi-Apparat (G) und zahlreichen anderen Zellorganen. Im JCR einzeln oder gebündelt verlaufende kollagene Fibrillen.(K)

Vergrößerung : 1 : 35 000

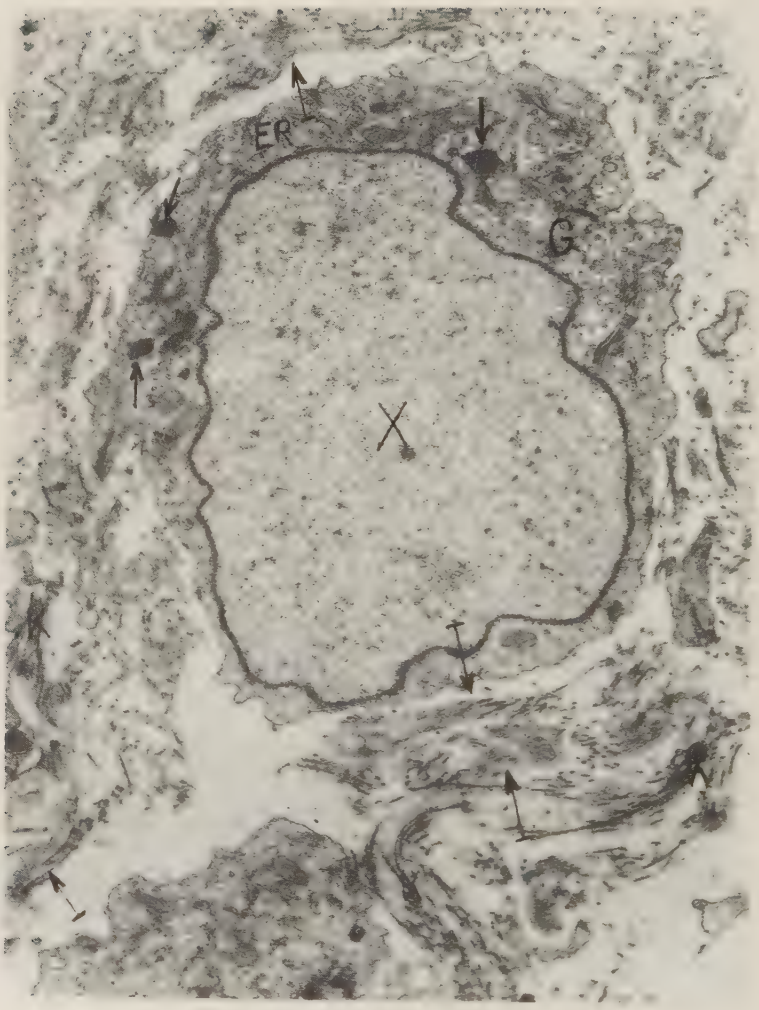


Abb. 10 : Elektronenmikroskopische Aufnahme von Fall 3:

Bindegewebszelle mit wenig endoplasmatischem Retikulum (ER), dunklen Einschüssen (↓) und einem großen Golgi-Apparat (G). Möglicherweise einen Histiozyten darstellend. Im extrazellulären Raum kollagene Fibrillen (K) und Bündel feiner Filamente (↧)

Vergrößerung : 1 : 35 000

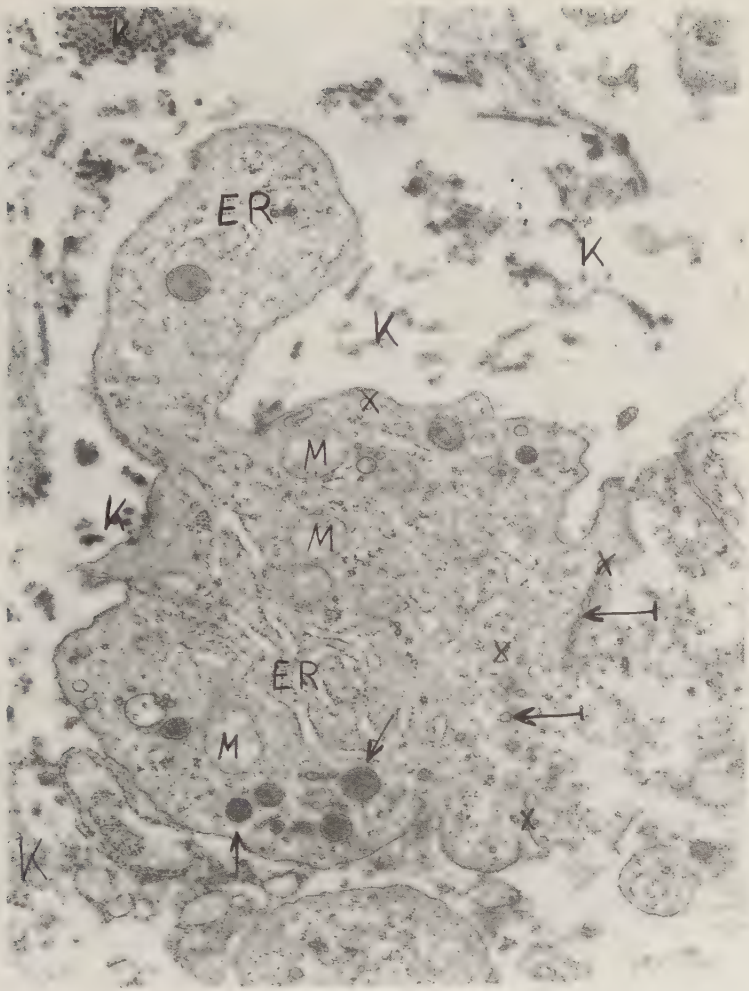


Abb. 11 : Elektronenmikroskopisches Bild von Fall 3:

Ausschnitte einer Bindegewebszelle mit rauhem endoplasmatischem Retikulum (ER), cristaarmen Mitochondrien (M), zahlreichen Vesikeln (X) und elektronendichten Einschlüssen (↓), deutlicher vesikulärer Zerfall der Zellmembran (↓). Im Interzellularraum einzeln und gebündelt verlaufende kollagene Fibrillen

Vergrößerung : 1 : 35 000

Abb. 12 : Elektronenmikroskopische Aufnahme von Fall 1 :

Mastzelle mit spezifischen Granula (↓) im Epithel, dicht hinter der Epithel-Bindegewebs-Grenze
E = Epithel
K = quer und schräg geschnittene Kollagenfibrillen

Vergrößerung : 1 : 35 000

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof.Dr.med.habil. H. J. M e r k e r für die Überlassung des Themas und die außerordentliche Unterstützung bei der Erstellung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen danken.

Herrn Prof.Dr.med.habil. G. H a i m danke ich für die mir freundlichst zur Verfügung gestellten histologischen Präparate.